VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN SCHLAFMACHENDEN EFFEKT EINES HARNSTOFFDERIVATES

Wilhelm Heinzler-Rödl

1968

AUS DER ABTEILUNG FÜR KLINISCHE NEUROPHYSIOLOGIE
Leitung: Priv.-Doz. Dr. J. KUGLER
DER NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Komm. Direktor: Prof. Dr. M. KAESS

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN SCHLAFMACHENDEN EFFEKT EINES HARNSTOFFDERIVATES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wilhelm Heinzler-Rödl
aus Lamerdingen

München 1968

Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv.-Doz. Dr. J. KUGLER
Korreferent:	Prof. Dr. M. KAESS
Dekan:	Prof. Dr. F. MARGUTH

Tag der mündlichen Prüfung: 3.12.1968

INHALTSVERZEICHNIS

I. PROBLEM 5

II. METHODE 7

1. EEG und Schlaftiefenbestimmung 7
2. Occipitale Reizantworten bei FLA 8
3. Rheoencephalogramm 8
4. Klinische Befunde 9
5. Subjektive Angaben 9

III. MATERIAL 9

1. Versuchsperson 9
2. Erhaltene Kurven 9
3. Verwendetes Schlafmittel 10

IV. RESULTATE 10

A. Vergleich des schlafmachenden Effektes von SEKUNDAL-COMPOSITUM und Placebo 10
1. EEG 10
2. Okulogramm 20
3. Massenbewegungen 21
4. EKG und Pulsfrequenz 21
5. Atmung 21
6. Blutdruck 22
7. Klinische Befunde und subjektive Angaben 22
8. Occipitale Reizantworten bei FLA 22
9. Rheoencephalogramm 26

B. Vergleich des Schlafverlaufes von SEKUNDAL-COMPOSITUM und anderen Harnstoffderivaten 28

V. DISKUSSION

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VII. LITERATUR

UNIV. LEIDEN BIBL.
Digitized by the Internet Archive
in 2026
https://archive.org/details/IA41545802_0106

I. PROBLEM

Die notwendige individuelle Therapie der grossen Zahl von Schlafstörungen in unserer Zeit veranlasst stets neue Medikamente zu entwickeln und ihren schlafmachenden Effekt zu prüfen. Neben den Derivaten der Barbitursäure sind daher auch Hypnotika anderer chemischer Struktur, so die Harnstoffderivate (Ureide) in die Therapie einbezogen worden.

Die Ureide werden im Magen-Darm-Kanal schnell resorbiert, ihr Abbau erfolgt unter Hydrolyse der Ureidbindung und Austausch funktioneller Gruppen (5, 37, 40). Die Ausscheidung im Urin ist durch chromatographische und spektralanalytische Verfahren nachgewiesen (11, 24).

Bei der Behandlung von Schlafstörungen, die auf somatischen Störfaktoren basieren und solchen, die funktionell bedingt sind, konnten mit Harnstoffderivaten gute Erfolge erzielt werden (33). Bei neurasthenischen und sekundär-symptomatischen Schlafstörungen (Schmerz etc.) war die Wirkung nicht immer ausreichend (19).

Die Monoureide sind mit geringer Toxizität belastet und besitzen wenig spezifische Eigeneffekte (12, 28) im Vergleich zu den Barbituraten und Diazepinen. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind bei kurzfristiger Anwendung nicht beobachtet worden (19, 33). Im Tierexperiment wurde an Hühnerembryonen von WURMBACH (44) nachgewiesen, dass Bromureide weder einzeln noch kombiniert eine teratogene Wirkung entfalteten.

Deshalb erscheint es gerechtfertigt, den schlafmachenden Effekt eines weiteren Harnstoffderivates, des Bromisoval in Kombination mit Diphenhydramin, zu prüfen.

BROMISOVAL ist ein Ureid, das durch die Einführung des Broms in seiner Wirkung verstärkt wird, indem es als unzersetztes Molekül therapeutisch wirksam wird. Die Intensität des Schlafes ist von der Menge der ätherlöslichen (organischen) Bromkomponente im Gehirn abhängig (29). Dieses Organ weist von allen Körpergeweben in Abhängigkeit von seinem Gewicht die relativ grösste Affinität zu den Bromureiden auf (13, 18). Bei häufiger Verabreichung tritt keine Gewöhnung auf (4). SOLLMAN (38) stellte im Tierexperiment fest, dass selbst bei langfristigem Gebrauch gastrische Nebenerscheinungen fehlen.

Die Schlafneigung nach Gabe des Antihistaminikums DIPHENHYDRAMIN veranlasste, einen eventuell potenzierenden Effekt auf die Wirkung von Schlafmitteln zu prüfen.

Im Tierversuch mit Mäusen konnte der durch i.p. verabreichtem Hexobarbital ausgelöste Schlaf durch subcutane Gabe von Diphenhydramin um 40 % verlängert werden (1,43). Die Resorption nach Applikation per os zeigte im Experiment, dass der nach 30 Minuten im Blut nachweisbare Diphenhydraminspiegel zwischen 90 und 120 Minuten sein Maximum erreichte. Die Ausscheidung erfolgt im Harn und ergab einen Mittelwert von 46 % für den 24 Std. Harn (32). Andere Untersuchungen geben eine Ausscheidungsspanne von 5 bis 15 % an (42). In geringer Menge wird Diphenhydramin unverändert mit dem Harn ausgeschieden (20). Die Prüfung der chronischen Toxizität ergab im Tierversuch -bei wöchentlich fünfmaliger Applikation von je 20 mg/kg Ratte während dreier Monate- abgesehen von einer Regression der Leberzellen bei 5 % und Hyalinose der Lungenarterien bei 40 % der Tiere, keine pathologischen Veränderungen der inneren Organe (15).

Nach subcutaner Gabe von radioaktiv-markiertem Diphenhydramin ergab die Prüfung auf Stoffwechselprodukte das Vorliegen nicht näher identifizierter, basenfreier Produkte, die vorzugsweise in der Leber, aber auch in der Lunge und Niere auf enzymatischem Weg gebildet werden (21,22).

Da praktisch in jedem Teil des Organismus Histamin anzutreffen ist, ergibt sich zwangsläufig, dass Antihistaminika verschiedene Wirkungen auslösen. Ihre therapeutische Verwendung wird durch die damit verbundenen Nebenwirkungen verschiedener Art erschwert. Da keine Beziehung zwischen verabreichter Dosis und dem Auftreten toxischer Effekte besteht, lassen sich diese nicht voraussagen. Nach Absetzen des Diphenhydramins verschwinden die Nebenwirkungen, die als Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Trockenheit des Mundes und der Nase, Tremor, Hitzewallungen, Übelkeit und Schlaflosigkeit beschrieben werden, relativ schnell (36).

Wir haben versucht, den schlafmachenden Effekt und die Nebenwirkungen des neuen Kombinationspräparates SEKUNDAL-COMPOSITUM zu erfassen und die Wirkungen mit anderen Harnstoffderivaten, sowie mit Placebo, zu vergleichen. Der Vergleich mit einem Placebo in gleicher äusserer Form ist notwendig, da auch bei den Routineableitungen des Elektroencephalogrammes spontane Schlafstadien registriert werden. Das Ausmass und die Häufigkeit solcher Schlafstadien wird nicht nur

a) von der Gewöhnung der Versuchsperson an die Versuchssituation, sondern auch
b) von Umweltfaktoren wie Tageszeit, psychosensorielle Reize, sowie durch
c) suggestive Faktoren
   1) Einstellung der Versuchsperson zur Versuchssituation,
   2) Exogene Faktoren durch Suggestivbeeinflussung von Seiten des Untersuchers und des technischen Personals,

beeinflusst.

II. METHODE

Die Versuche wurden an 15 gesunden Personen in der Zeit vom 12.4.1967 bis 21.6.1967 durchgeführt.

Die fünf ersten Versuchspersonen erhielten beim ersten Versuch SEKUNDAL-COMPOSITUM (+), beim zweiten Placebo. Die nächste Gruppe von fünf Personen erhielt beim ersten Versuch Placebo, beim zweiten SEK. COMP., und die dritte Gruppe von fünf Personen wieder beim ersten Versuch SEK. COMP. und beim zweiten Placebo, in Form von je 2, äusserlich nicht unterscheidbaren Tabletten.

Alle Versuche fanden im gleichen, faradisch abgeschirmten Raum am Spätnachmittag zwischen 17 und 19 Uhr statt. Zwischen den Versuchen an gleichen Versuchspersonen lag ein Minimum von drei Wochen (bei einer Person zwei Wochen). Diese Zeitdifferenz verringerte für die Versuchspersonen die Möglichkeit, die Wirkung der beiden Präparate exakt vergleichen und dadurch das Resultat bewusst beeinflussen und verfälschen zu können.

1. Von der 50. bis 90. Minute nach Einnahme der Tabletten erfolgte kontinuierlich die Ableitung des Elektroencephalogrammes (auf die beiden paramedianen Längsreihen beschränkt). Verwendet wurden EEG-Geräte der Firmen SCHWARZER (6 Personen) und SIEMENS (7 Versuchspersonen).

   Die visuelle Beurteilung der Schlafstadien im EEG, die in 40 sec.-Intervallen erfolgte, wurde durch die automatische Flächenintegration des EEG unterstützt. Die auf einem MOSELEY Autograph, Modell 7101 BM, mitgeschriebene Kurve zeigte beim Einschlafen längere Intervalle als im Wachzustand und Intervallverkürzungen beim Übergang in tiefere Schlafstadien. Der Integrator war mit dem EEG-Gerät der Firma SIEMENS gekoppelt.

   Die Elektroencephalogramme dienten der Beurteilung des Schlafes. Die Schlafstadien wurden nach einer modifizierten Stadieneinteilung von LOOMIS (30) -(Stadienbezeichnung A, B, C, D, E)- und KUGLER (27) -(Unterteilung der einzelnen Stadien in 0, 1, 2)- bestimmt.

   Das Wachstadium wurde mit A_0 und die Stadien der Ermüdung mit den Charakteristika der α-Diffusion und Amplitudenzunahme mit A_1, der folgenden Amplitudenabnahme und Verringerung der α-Wellen mit A_2 bezeichnet. Bei vorübergehender Abflachung der Kurve mit dem Ersatz des α-Rhythmus durch niedrige ϑ-Wellen (B_0), bei Zunahme kleiner ß- und ϑ-Wellen (B_1) und schliesslich deren Häufung und Am-

---

(+) Im folgenden mit SEK. COMP. abgekürzt.

plitudensteigerung (B_2) waren die Kennzeichen der Einschlafphase erreicht. Führende Merkmale des leichten Schlafes waren auftauchende hohe ϑ- und ß-Wellen mit 30 % der Zeit (C_0), hohe ϑ-Wellen mit 50 % der Zeit (C_1) und fast konstante langsame ϑ-Wellen (C_2).

Das Stadium D, das Verhalten bei mittlerem Schlaf, war gekennzeichnet durch das Auftreten von Serien und Strecken unregelmässiger δ-Wellen. Auch hier erfolgte die Unterteilung entsprechend der Prozentzeit der δ-Wellen. D_0 mit 30 %, D_1 mit 50 % und D_2 mit 80 % der Zeit.

Tiefer Schlaf, Stadium E, war charakterisiert durch überwiegend langsame, unregelmässige und hohe, kontinuierliche δ-Wellen im EEG.

Simultan mit der EEG-Ableitung wurde die Atmung registriert und das EKG von den oberen Extremitäten abgeleitet.

Die horizontalen Augenbewegungen wurden mittels Klebeelektroden an den äusseren Lidwinkeln (mit Heftpflastern befestigt), aufgezeichnet. Dabei wurden die Bulbusbewegungen zur qualitativen Erfassung in rasche Augenbewegungen (RAB), die sich als kurzfristige, steile Ausschläge im Okulogramm darstellen, und langsamen, pendelnden, 2 bis 4 sec. dauernden (LAB) unterteilt.

Weiter wurden die Massenbewegungen mit dem PHILIPS-Mikrovibrationsmesser, der mit einer unteren Extremität in Berührung stand, synchron mitgeschrieben.

2. Vor, 45 und 90 Minuten nach Medikamenteinnahme registrierten wir die Reizantworten des Occipitalhirns bei Flimmerlichtaktivation. Die Blitze wurden mit dem Strobotestgerät der Firma SCHWARZER erzeugt, dessen Frontscheibe sich etwa 10 cm vor den geschlossenen Augen der Versuchsperson befand. Eine Blitzserie bestand aus 100 Blitzen mit einer Reizfrequenz von 3 Blitzen pro Sekunde. Die hirnelektrischen Schwankungen wurden von einer zentral und einer occipital angebrachten Elektrode in der rechten paramedianen Längsreihe erfasst und von einem DATA RETRIEVAL COMPUTER, Modell 7100, der Firma NUCLEAR CHICAGO, der an das EEG-Gerät angeschlossen war, gespeichert und als Additionskurve aufgezeichnet. Diese Kurven wurden photographiert.

3. Die Rheoencephalogramme (REG) wurden teils als Kurzableitungen um die 40. Minute, teils simultan mit dem EEG kontinuierlich von der 50. bis 90. Minute nach Medikamenteinnahme registriert. Dazu benutzten wir ein Gerät, das im MAX PLANCK INSTITUT FÜR EIWEISSFORSCHUNG, München, von Prof. Dr. G. RUHENSTROTH-BAUER und Dr. Ing. J. GUTMANN entwickelt wurde. Das Gerät war mit dem EEG-Gerät gekoppelt. Die Ableitetechnik war folgende:

Die Stromzufuhr besorgten je eine in der Median-Sagittalen befestigte frontale und occipitale Elektrode. Auf einer horizontalen Ebene, etwa 2 cm über dem oberen Ansatz der Ohrmuscheln liegend, griffen je zwei, links und rechts temporal angebrachte Elektroden, die Potentialdifferenzen ab. Der Abstand eines Elektrodenpaares betrug etwa 12 cm. Die Kurvenaufzeichnung erfolgte auf zwei Kanälen des EEG-Gerätes.

4. Die Blutdruckkontrolle beschränkte sich auf drei Messungen:
   a) Vor Einnahme des Medikamentes.
   b) Vor der EEG-Ableitung (etwa 45 min. nach a))
   c) Nach der EEG-Ableitung (etwa 90 min. nach a)).

5. Zu den gleichen Zeitpunkten wie unter 4. wurden weitere klinische Befunde erhoben und subjektive Angaben vermerkt. Dabei wurden Beschwerden und Verhaltensstörungen bei jedem einzelnen Test festgehalten um Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Benommenheit, Euphorie, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Seh- und Gangstörungen, Tremor, Parästhesien, Ataxien und Krämpfe quantitativ zu erfassen.

III. MATERIAL

1. Die Versuche mit Placebo und SEKUNDAL-COMPOSITUM wurden an den gleichen gesunden Personen vorgenommen um die Wirkungen exakt vergleichen zu können und unkontrollierbare Fehler, die bei Kranken auftreten, auszuschliessen (14).

   Als Versuchspersonen stellten sich Angestellte der EEG-Abteilung unserer Klinik und deren Bekannte gegen Bezahlung zur Verfügung. Das Alter der 8 Frauen und 7 Männer lag zwischen 21 und 49 Jahren. Davon hatten vier akademische Berufe, vier waren Studenten und sieben EEG-Assistentinnen.

2. Aufschluss über die durchgeführten Untersuchungen gibt Abb.1. Die Befunde von zwei Personen (in Abb.1 mit Kreuz gekennzeichnet) konnten nicht mit denen der anderen Versuchspersonen verglichen und ausgewertet werden, da sich die Versuchsbedingungen durch technische

VP	VERSUCH		ABLEITUNGEN							
1-15		2	EEG	EKG	OG	MB	RES	REG	ORA	RR
He.Hi.	S		+	+	+	+	−	−	−	+
		P	+	+	+	+	+	1	−	+
O..Be.	S		+	+	+	+	+	−	−	+
		P	+	+	+	+	+	2	−	+
FR.In.	S		+	+	+	+	+	2	−	+
		P	+	+	+	+	+	−	+	+
[illegible]	S		+	+	+	+	+	2	−	
		P	+	+	+	+	−	1	+	
KU.Ul.	S		+	+	+	+	+	2	−	+
		P	+	+	+	+	+	1	−	+
[illegible]	P		+	+	+	+	+	2	+	+
		S	+	+	+	+	+	1	−	+
[illegible]	P		+	+	+	+	+	−	+	+
		S	+	+	+	+	+	1	+	+
GR.Ul.	P		+	+	+	+	+	−	−	
		S	+	+	+	+	+	−	−	+
[illegible]	P		+	+	+	+	+	−	−	+
		S	+	+	+	+	+	2	+	+
[illegible]	S		+	+	+	+	−	−	−	+
		P	+	+	+	+	+	1	+	+
[illegible]	S		+	+	+	+	−	−	−	+
		P	+	+	+	+	+	1	+	+
[illegible]	S		+	+	+	+	+	−	−	+
		P	+	+	+	+	−	−	−	+
PR.Lu.	S		+	+	+	+	+	2	−	+
		P	+	+	+	+	+		+	+
[illegible]	S		+	+	+	+	−	1	−	+
		P	+	+	+	+	−	2	−	+

Abb. 1. S=Sekundal-compositum,P=Placebo,OG=Okulogramm, MB-Massenbewegungen,RES=Atmung, RR=Blutdruckkontrolle, ORA=Occipitale Reizantworten bei Flimmerlichtaktivation, REG=Rheoencephalogramm:1=Kurzableitung um die 4o.Minute nach Medikamenteinnahme,2=Kontinuierliche Aufzeichnung während der EEG-Ableitung von der 5o.-9o.Minute nach Medikamenteinnahme.

Schwierigkeiten veränderten und die EEG-Ableitungen 25 bzw. 30 Minuten zu spät erfolgten. Ihre Beurteilung ist deshalb der Diskussion vorbehalten.

Von Placebo und SEK. COMP. liegen Mittelwertskurven des Schlafverlaufes von 13 Personen vor. Die dabei eingezeichneten Atmungskurven ergeben sich als Mittel von 8 Personen, da nur die Versuche berücksichtigt werden konnten, von denen Vergleichskurven vorliegen.

3. Die Firma M. Woelm, Eschwege, stellte das Kombinationspräparat SEKUNDAL-COMPOSITUM und in der selben Tablettenform das Placebo zur Verfügung.

Eine Tablette SEK. COMP. enthält:
1,00 g Bromisoval
(= α-Bromisovalerianylharnstoff)
0,01 g Diphenhydramin
(= ß-Dimethylaminoäthyl-benzhydryläther).

IV. RESULTATE

1. a) Bei keiner Versuchsperson ergab die Auswertung der Elektroencephalogramme einen pathologischen Befund sowie auffallende Veränderungen vom physiologischen Schlaf (Abb. 2).

b) Der Schlafverlauf bei SEK. COMP. und Placebo unterscheidet sich deutlich. So erreichten unter Placebo vier Personen nur Phasen der Ermüdung, vier kurzzeitig leichte, vier flüchtig mittlere Schlafstadien, und keine tiefen Schlaf.
Während bei SEK. COMP. nur eine Versuchsperson das Ermüdungsstadium nicht überschritt und drei in der Einschlafphase verweilten, erreichten zwei über lange Zeit leichte und zwei, etwa die halbe Ableitungszeit dauernde, mittlere Schlafstadien. In tiefen Schlaf fielen fünf Personen, wovon drei nur kurz und zwei längere Zeit in diesem Stadium verblieben (Abb. 3 und 4).

c) In den Mittelwertskurven ist dieser Unterschied gut ersichtlich (Abb. 5 und 6).
Die Placebokurve bildet eine relativ langsam und konstant ansteigende Koninua und erreicht ihr Maximum in der 77. min. im B_2-

Stadium. Sie verläuft bis zur 85. min. zwischen B_0 und B_1 und fällt dann rasch bis zum A_1-Stadium in der 90. min. ab.
Die Mittelwertskurve von SEK. COMP. zeigt dagegen einen steileren Anstieg und durchläuft schon in der 62. min. das B_2-Stadium um in der 66. min. einen ersten Gipfel zwischen C_0 und C_1 zu bilden. Nach kurzem Verweilen um C_0 erreicht sie in der 73. und 79. min. ihr doppelgipfliges Maximum zwischen C_1 und C_2. Danach sinkt sie stufenförmig ab und endet in der 90. min. im B_0-Stadium.

Der unterschiedliche Schlafverlauf wird beim Vergleich der mittleren Dauer der einzelnen Schlafstadien erhärtet (Abb. 5 und 6). Dabei ergibt sich folgender prozentualer Zeitanteil der 40 Minuten langen Ableitungen:

Placebo:		SEK. COMP.:	
Stadium A	56,5 %	Stadium A	39 %
" B	17,5 %	" B	15 %
" C	17,0 %	" C	17 %
" D	9,0 %	" D	26 %
" E	0,0 %	" E	3 %

Hieraus ist die Verschiebung zum mittleren und tiefen Schlaf ersichtlich.

d) Vergleicht man die Wirkungen von SEK. COMP., SEKUNDAL-(-Tabletten, -Zäpfchen, -Säfte) -letztere wurden an unserer Klinik zu annähernd gleichen Versuchsbedingungen von STREITBERGER (39) geprüft- so scheint der schlafmachende Effekt von SEK. COMP. am grössten zu sein (Abb. 5 mit 12). Diese Feststellung ist jedoch relativ, da sich die beiden Placebokurven ebenfalls deutlich unterscheiden.

ABBILDUNG 2

Mittlere Schlafstadien mit langsamer Tätigkeit im EEG.
AI = Automatische EEG-Flächenintegration auf dem 1. EEG-Kanal.
AAI = Automatische EEG-Flächenintegration auf dem MOSELEY-autograph registriert, die charakteristische Intervallverkürzungen beim Übergang in tiefere Schlafstadien zeigt.
RES = Atmung,
OG = Okulogramm,
MV = Massenbewegungen.
Darunter die Schlaftiefenkurve in 40 sec-Intervallen.

ABBILDUNG 3 und 4

Extreme Schlaftiefenkurven in 40 sec-Intervallen mit Pulskurven (gestrichelt) der Versuchspersonen HE. Hi., 27 Jahre, und LE. He., 24 Jahre, 50 Minuten nach Einnahme von Placebo bzw. SEK. COMP.
RAB = Rasche,
LAB = langsame Augenbewegungen:
1 Punkt = 1 Bewegung.
MB = Massenbewegungen:
1 Strich = 1 Bewegung.
Die Placebokurve zeigt in Abb. 3 einen Anstieg der Pulsfrequenz, in Abb. 4 ein reguläres Absinken. Daraus könnte auf eine besondere Erregungslage dieser Versuchsperson geschlossen werden.

ABBILDUNG 5 mit 12

Schlaftiefenmittelwertskurven mit Pulskurven (gestrichelt) von der 50. bis 90. min. nach Einnahme der angegebenen Schlafmittel. Daneben die durchschnittliche Dauer der Schlafstadien in Blockform.
RAB = rasche,
LAB = langsame Augenbewegungen.
MB = Massenbewegungen.

Zu ABBILDUNG 5 und 6

Mittelwertsdarstellung von 13 Versuchspersonen. Die Atmungskurven ergeben sich als Mittel von 8 Personen.

Zu ABBILDUNG 7 mit 12

Mittelwerte von 10 Personen bei allen Darstellungen (STREITBERGER (19)).

ABBILDUNG 2

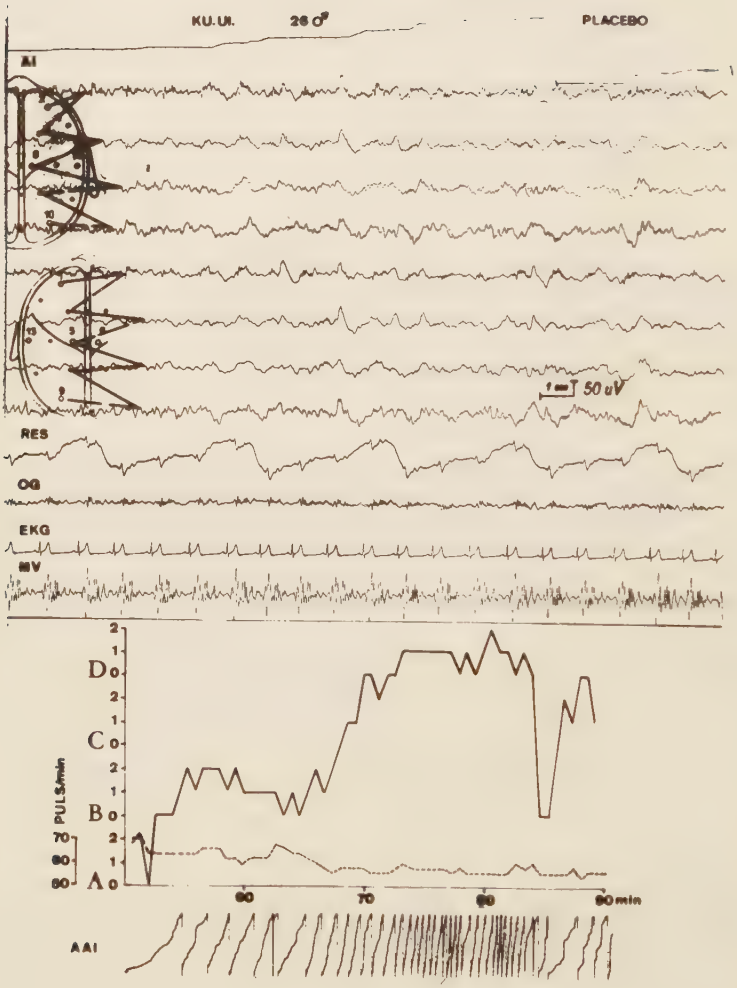
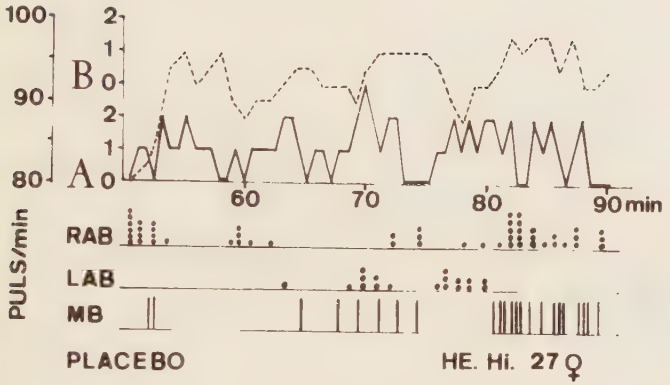

KU.UI. 26 ♂
PLACEBO
AI
1 mm 50 uV
RES
OG
EKG
MV
D
C
B
A
PULS/min
90
70
60
90
70
60
90 min
AAI

ABBILDUNG 3


100
90
80
PULS/min
B
A
2
1
0
60
70
80
90 min
RAB
LAB
MB
PLACEBO
HE. Hi. 27 ♀

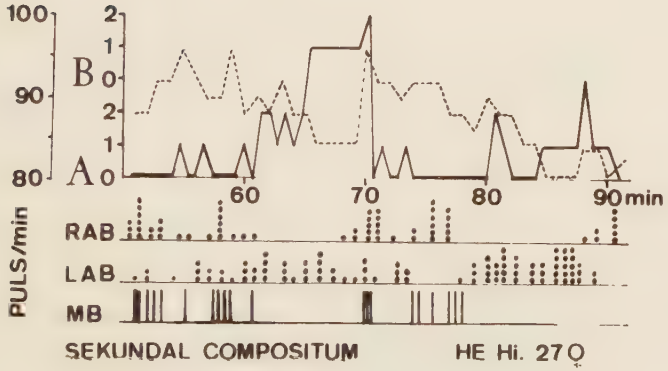
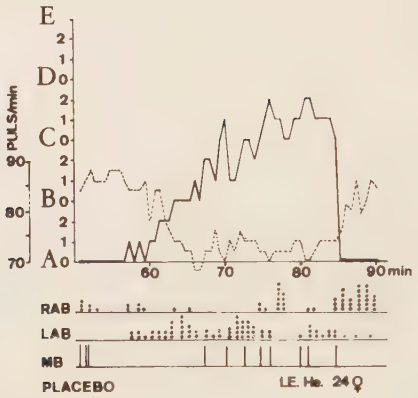

100
90
80
PULS/min
B
A
2
1
0
60
70
80
90 min
RAB
LAB
MB
SEKUNDAL COMPOSITUM
HE Hi. 27 ♀

ABBILDUNG 4



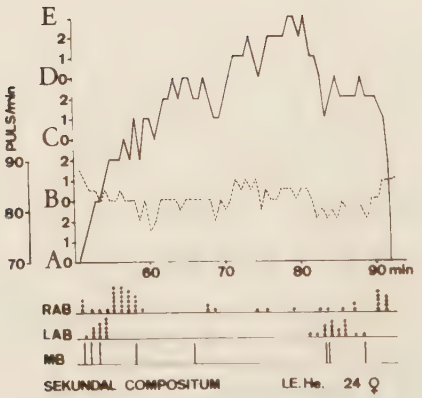


Abb. 4

ABBILDUNG 5

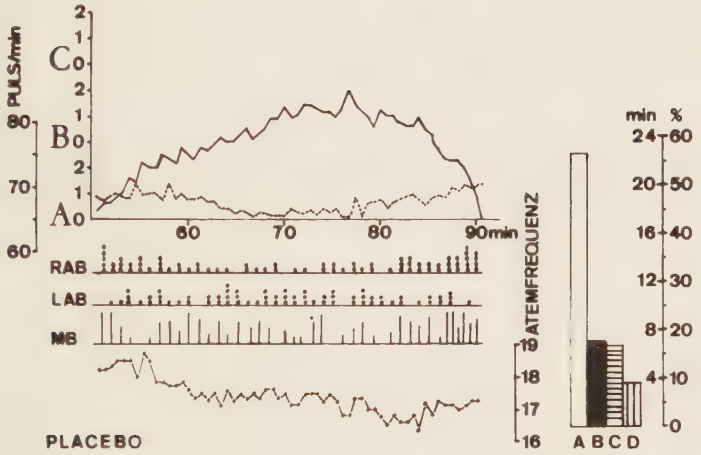


ABBILDUNG 6

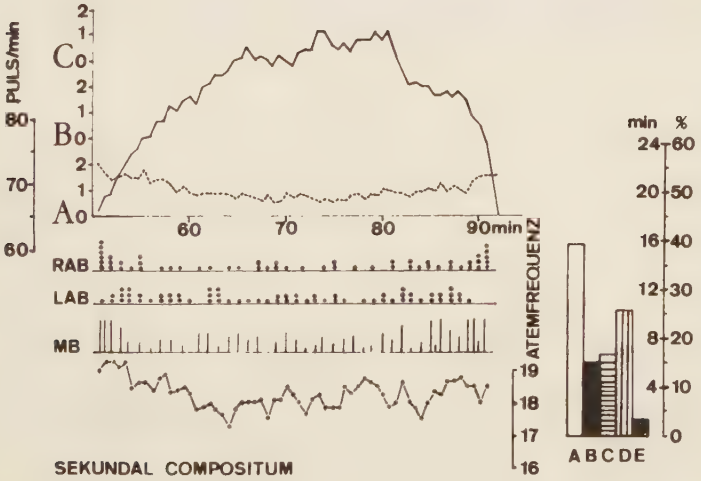


ABBILDUNG 7

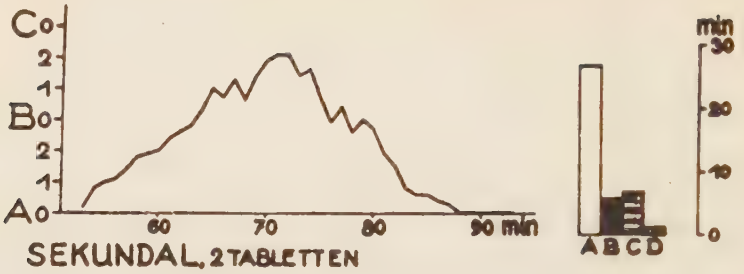


ABBILDUNG 8

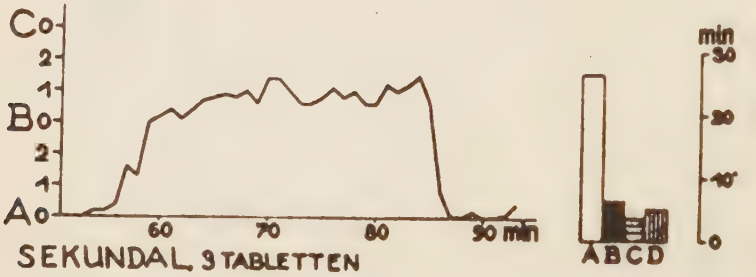


ABBILDUNG 9

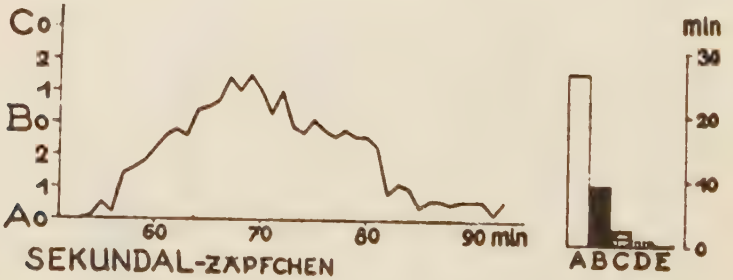


ABBILDUNG 10

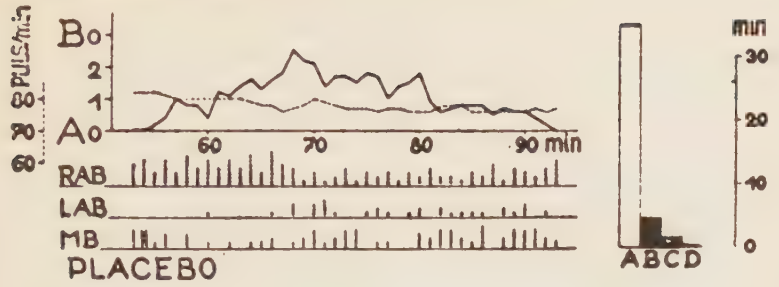


ABBILDUNG 11

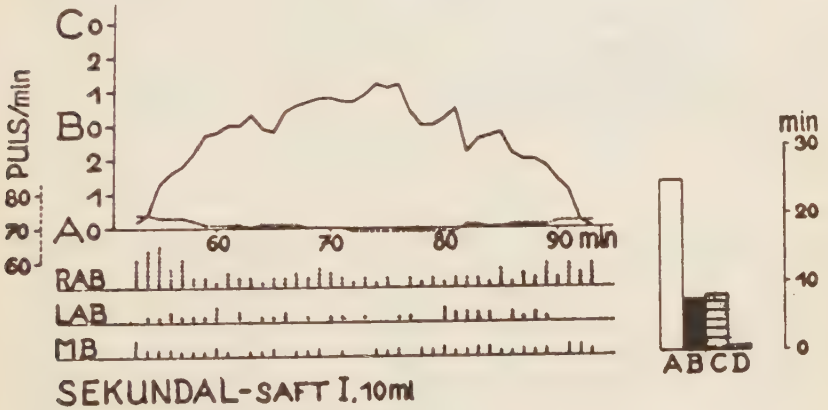
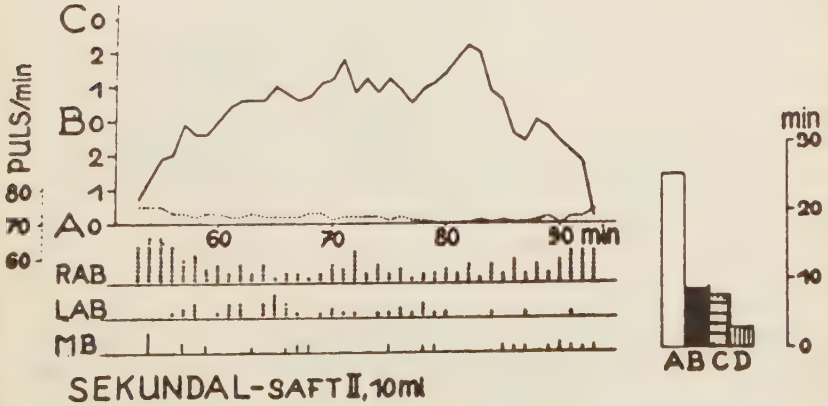


ABBILDUNG 12



2. Zur Klärung weiterer Wirkungen diente die Registrierung der Augenbewegungen.

a) Häufigkeit und Dauer der Perioden von Augenbewegungen waren bei Placebo und bei SEK. COMP. in den Einschlafstadien am grössten (Abb. 13).

Die raschen Augenbewegungen kamen während des Wachstadiums gehäuft vor, nahmen im Laufe der Ermüdung ab, sanken in der Einschlafphase auf ein Minimum und traten im leichten Schlaf wieder vermehrt auf. Dieses Verhalten zeigte sich sowohl nach Placebo als auch nach SEK. COMP. mit geringfügigen Unterschieden, was STREITBERGER (39) ebenfalls feststellte.

Die langsamen Augenbewegungen konnten am häufigsten in der Einschlafphase beobachtet werden, traten aber auch vereinzelt in den anderen Schlafstadien auf, am seltensten im tiefen Schlaf.

In den Mittelwertskurven besteht ein annähernd reziprokes Verhalten der langsamen und raschen Anteile (Abb. 5 und 6).

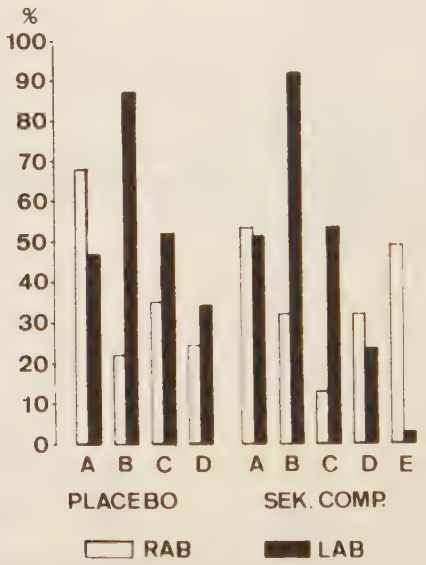


ABBILDUNG 13

Prozentualer Anteil der Perioden rascher (RAB) und langsamer (LAB) Augenbewegungen an der Dauer der Stadien A, B, C, D, E bei Placebo und SEK. COMP.

b) Eine Versuchsperson erinnerte sich nach dem Schlaf bei Placebo an ein Traumerlebnis. Sogenannte "rapid-eye-movements" (REM-Perioden), die eine enge Beziehung zu Träumen haben sollen (2, 8, 10, 34) und im EEG -entgegen den klassischen Schlafstadien- durch relativ flache und rasche Potentiale charakterisiert sind, konnten nicht beobachtet werden.

3. Die Aufzeichnung der Massenbewegungen ergab deren Abnahme an Zahl und Dauer mit zunehmender Schlaftiefe (Abb. 5 und 6).

Zu Beginn der Ableitungen -im Wachstadium- waren sie am häufigsten, nahmen in der Einschlafphase ab und fehlten fast völlig im mittleren und tiefen Schlaf. Sie traten erst wieder nach Abfall der Schlaftiefe in das Ermüdungsstadium deutlich auf.

Der Verlauf nach Placebo war von vielen Bewegungen begleitet, was in der Mittelwertsdarstellung als fast kontinuierliches Band während der gesamten Ableitezeit zum Ausdruck kommt. Dagegen zeigt die Vergleichskurve von SEK. COMP. nur zu Beginn und gegen Ende der Ableitung grössere Massenbewegungen.

4. Das Elektrokardiogramm wies keine qualitativen Veränderungen auf. Die Pulsfrequenz verringerte sich mit zunehmender Schlaftiefe in physiologischer Weise. Die Pulskurven sinken im Mittel bei SEK. COMP. (Placebo) nach einer Anfangsfrequenz von 73/min. (71/min.) auf ein Minimum von 67/min. (65/min.) während des Maximums der Schlaftiefe ab (Abb. 5 und 6). Gegen Ende der Ableitung steigt die Frequenz mit Erwachen wieder an.

Dabei fällt auf, dass die Pulsfrequenz bei SEK. COMP. im Vergleich zu Placebo höher liegt, obwohl nach ersterem tiefere Schlafstadien erreicht werden.

5. Die kontinuierliche Atmungskontrolle zeigt ein Abfallen der Atemfrequenz bei Schlafvertiefung (Abb. 5 und 6). Dabei sinkt im Mittel von 8 Personen bei Placebo die Frequenz fast konstant vom Ausgangswert als Maximum von 18, 75/min. auf ein Minimum von 16, 50/min. in der 85. Minute. Danach steigt die Atemfrequenz mit abnehmender Schlaftiefe wieder an.

Die Atmungskurve bei SEK. COMP. fällt analog des steileren Anstiegs der Schlaftiefenkurve schneller ab und erreicht in der 64. Minu- nach Medikamenteinnahme ihr Frequenzminimum von 17, 25/min. nach einem maximalen Ausgangswert von 19, 25/min. Im weiteren Verlauf bildet sie eine unruhige Kontinua mit einer Frequenz zwischen 17, 5/min.

und 18,5/min. Demnach liegt die Atemfrequenz nach SEK. COMP. höher als nach Placebo.

6. Die Blutdruckmessungen ergaben gegenüber den Ausgangswerten vor Tabletteneinnahme geringe Amplitudenerniedrigungen vor Ableitungsbeginn und unmittelbar nach dem Schlaf ohne nennenswerten Unterschied zwischen Placebo und SEK. COMP. Folgender Tabelle sind die Blutdruckmittelwerte von 13 Versuchspersonen zu entnehmen.

RR-MITTELWERTE	PLACEBO	SEK. COMP.	
Vor Tabletteneinnahme	108/68	110/68	mm Hg
Vor EEG-Ableitung	104/67	104/68	mm Hg
Nach EEG-Ableitung	102/66	103/67	mm Hg

7. Nach Ableitung bei SEK. COMP. waren zwei Versuchspersonen eine halbe bzw. eine Stunde lang benommen. Zwei weitere klagten über Kopfschmerzen, die sich aber nicht sicher auf das Medikament zurückführen lassen, da der zunehmende Druck der Nackenrolle als Ursache nicht auszuschliessen ist.

Nach Applikation von SEK. COMP. gaben 9 von 13 Personen vermehrt Müdigkeit bereits vor Ableitungsbeginn an.

Starke Nebenwirkungen wie Erbrechen, Krämpfe, Ataxien und Koordinationsstörungen verursachte das Medikament nicht. Der subjektive Befund jeder einzelnen Versuchsperson ist folgender Tabelle zu entnehmen. (Siehe Seite 24).

8. Der Computer registrierte von 9 verschiedenen Personen 30 Kurven der occipitalen Reizantworten bei Flimmerlichtaktivation. Von drei Versuchspersonen wurden Kurven bei SEK. COMP. erhalten. Davon schlief eine Person nicht, eine erreichte leichte bis mittlere Schlafstadien und eine tiefen Schlaf. Von sieben Personen wurden Kurven bei Placebo registriert. Dabei kamen zwei Personen nicht über Ermüdungsstadien hinaus, zwei verweilten in Einschlaf-, zwei in leichten Schlafstadien und eine erreichte kurzzeitig mittleren Schlaf. Von einer Person liegen Kurven von Placebo und SEK. COMP. vor (Abb. 16)

Bei der Auswertung der occipitalen Reizantworten wurde besonders auf die Hauptwellenamplitude und deren Gipfel- und Latenzzeit geachtet. Die Mittelwertskurven zeigen folgende Charakteristika (Abb. 14 und 15):

SUBJEKTIVER BEFUND

VERSUCHSPERSONEN			PLACEBO			SEK.-COMP.		
	Alter	Geschlecht	Müdigkeit	Benommenheit	Kopfschmerzen	Müdigkeit	Benommenheit	Kopfschmerzen
FÖ.Ch.	34	m	m v			v	n	
FR.In.	43	f				v		
GR.Ul.	24	m				vn		
HE.Hi.	27	f				v	n	
KU.Ul.	26	m	v			mv		
LA.Ba.	21	f	vn			v		
LA.Me.	42	f				v		
LE.He.	24	f						
LU.Ha.	29	f				v		n
OC.Ed.	49	f				v		
OS.Be.	32	f						n
PR.Lu.	28	m				v		
SC.Ge.	25	m	n			n		

m = vor Medikamenteinnahme, v = vor EEG-Ableitung, n = nach EEG-Ableitung.

a) Die Hauptwellenamplitude der Placebokurve nimmt, ausgehend vom Wert vor Tabletteneinnahme nach 45 Minuten um 23 % ab und verkleinert sich nach 90 Minuten um weitere 3 %. Die Vergleichskurve von SEK. COMP. besitzt einen fast gleichen Ausgangs- und Endwert, sinkt aber nach 45 Minuten um 35 % ab.

b) Nach Placebo verkürzt sich die Gipfelzeit nach 45 Minuten um 10 msec, um nach 90 Minuten wieder den Anfangswert zu erreichen. Bei SEK. COMP. verläuft sie dagegen geringfügig ansteigend.

c) Die Latenzzeitkurven zeigen bei Placebo und SEK. COMP. ein annähernd reziprokes Verhalten zur Hauptwellenamplitude. Das bestätigt die Feststellung von CIGANEK (6) und VANZULLI (41), dass die Latenzzeit beim Schlaf zunimmt.

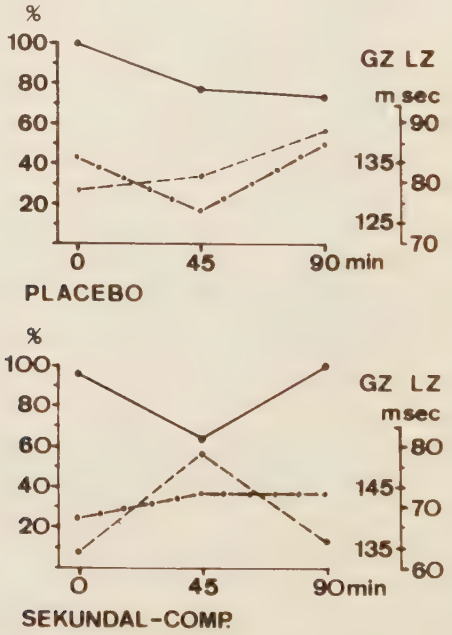


ABBILDUNG 14 und 15

Mittelwertsdarstellungen der occipitalen Reizantworten bei FLA, bestehend aus 3 Messungen: Vor Tabletteneinnahme, 45 und 90 min. danach.
●——● = Hauptwellenamplitude (HWA) in %,
●– – –● = Latenzzeit der HWA in msec (LZ),
●–·–·–● = Gipfelzeit der HWA in msec (GZ).
Placebokurven = Mittel von 7 Personen
SEK. COMP. Kurven = Mittel von 3 Personen

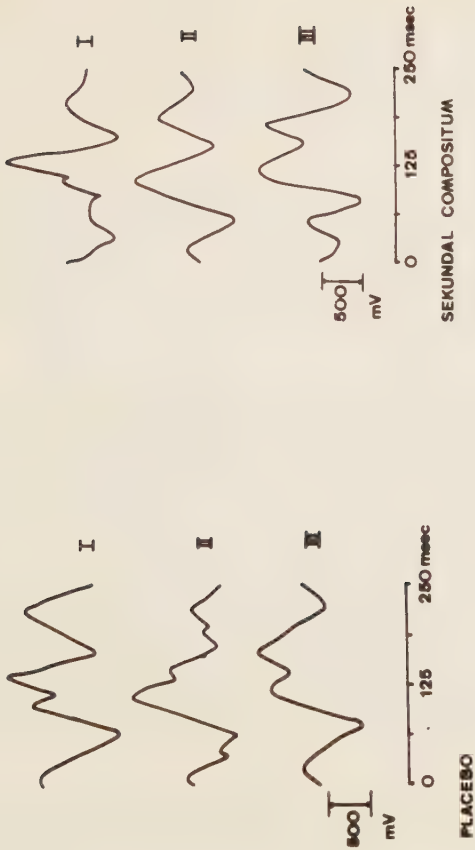


ABBILDUNG 16

Occipitale Reizantworten nach FLA der Versuchsperson LA. Ba., 21 Jahre. Aufnahmebedingungen: Blitz nah, 100 Blitze mit einer Reizfrequenz von 3/sec, Augen geschlossen.

I = vor Tabletteneinnahme II = 45 min. später III = 90 min. später

Die Ableitung mit Placebo erfolgte am 20.6.67. Dabei wurden mittlere Schlafstadien (bis D_2) erreicht. Der Versuch mit SEK. COMP. fand am 4.7.67 statt, wobei ebenfalls mittlerer Schlaf (bis D_0) erreicht wurde.

9. a) Von den 7 Rheoencephalogrammen, die kontinuierlich von der 50. bis 90. Minute nach Tabletteneinnahme simultan mit dem EEG registriert wurden, liegen vier von SEK. COMP. und drei von Placebo vor.

Dabei konnten keine fassbaren Formveränderungen der Rh-Wellen festgestellt werden.

b) Von 12 Personen wurde das REG nur kurz um die 40. Minute nach Tabletteneinnahme abgeleitet. Es handelt sich um sieben Personen, die während der anschliessenden EEG-Ableitung schliefen und um fünf Personen, die nicht schliefen.

Signifikante Formveränderungen der Rh-Wellen zwischen den Personen, die in Schlaf verfielen, und jenen, die nicht schliefen, waren nicht ersichtlich.

c) Von 6 Personen wurden Vergleichskurven von Placebo und SEK. COMP. erhalten, wovon eine Kurve als Kurzableitung, die andere als kontinuierliche Aufzeichnung, vorliegt. Dieser Vergleich erbrachte ebenfalls keine auffallenden Veränderungen der Rh-Wellen.

Abb. 18 gibt Aufschluss über die Abhängigkeit der Rh-Welle von der Tiefe des Schlafes. Sinkt die Pulsfrequenz, so verbreitert sich die Basis der Rh-Welle. Während der Anstiegswinkel des anakroten Teiles der Rh-Welle unabhängig von den Schlafstadien konstant bleibt, fällt der katakrote Teil mit zunehmender Schlaftiefe steiler ab und die Amplitude vergrössert sich geringfügig. In anderen Ableitungen ist jedoch ein gegensätzliches Verhalten des katakroten Anteiles zu beobachten, so dass sich keine Gesetzmässigkeit ableiten lässt.

d) Aus diesen Feststellungen ergibt sich, dass SEK. COMP. keine wesentlichen Veränderungen des Rheoencephalogrammes bewirkt.

ABBILDUNG 17 und 18

Rheoencephalogramme der Versuchsperson KU. Ul., 26 Jahre. Registriergeschwindigkeit 15 mm/sec. Die obere Kurve ist jeweils Ableitung rechts temporal, die untere links temporal. Darunter das EKG. Der obere Rand ist mit Sekunden-Zeitmarken versehen.

Zu ABBILDUNG 17

Zwei Ausschnitte der Kurzableitung um die 40. Min. nach Placeboeinnahme am 25.5.67. Eichwiderstände:
re = 11Ω,
li = 11Ω,
Eichung: = 25 mm = 50 mΩ.
Während der anschliessenden EEG-Ableitung wurden mittlere Schlafstadien erreicht.

Zu ABBILDUNG 18

Ausschnitte der kontinuierlichen REG-Ableitung von der 50.-90. Minute nach Einnahme von SEK. COMP. am 18.4.67.
Eichwiderstände:
re = 10Ω,
li = 10Ω,
Eichung: = 25 mm = 50 mΩ.

A = 1. Ableiteminute bei Stadium A_2
B = 5. Ableiteminute bei Stadium B_2
C = 17. Ableiteminute bei Stadium D_2
D = 32. Ableiteminute bei Stadium C_2

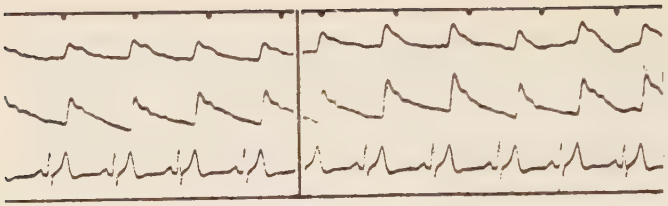


ABB. 17

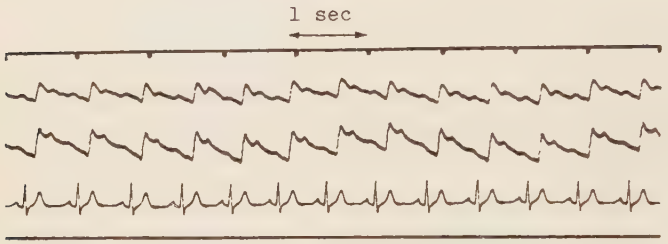


ABB. 18
A

B

C

D

V. DISKUSSION

1. Die Mittelwerte des Schlaftiefenverlaufes zeigen einen eindeutigen Unterschied zwischen Placebo und SEK. COMP. Es kann bei der eingehaltenen Versuchsanordnung ausgeschlossen werden, dass dieser Unterschied durch die Gewöhnung der Versuchsperson oder Suggestivfaktoren bedingt sei. Ein formeller Unterschied zwischen den EEG-Kurven im spontanen Schlaf (Placebo) und nach SEK. COMP., war nicht festzustellen. Insbesondere ist keine erhebliche Zunahme von diffuser oder spindeliger rascher Aktivität im medikamentös induzierten Schlaf gegenüber dem Spontanschlaf erkennbar. Die Reaktionen in den Kurven, geschätzt an den Vertexwellen und K-Komplexen, zeigen ebenfalls keine Unterschiede. Man kann somit folgern, dass der durch SEK. COMP. induzierte Schlaf sich vom Spontanschlaf nicht wesentlich unterscheide.

2. Die quantitative Beurteilung des schlafmachenden Effektes lehrt, dass bei 4 von 13 Personen SEK. COMP. zur Induktion von leichten oder mittleren Schlafstadien nicht ausreichte. Bei 8 von 13 Versuchsperonen fehlten nach Placebo Schlafstadien.

   Das Erwachen gegen Ende der Ableitung auch bei den spontanen Schlafstadien ist auf die Unbequemlichkeit und den Schmerz beim Liegen zurückzuführen.

   Die zwei Versuchspersonen, deren Ableitungen bei SEK. COMP. um 25 bzw. 30 Minuten verzögert erfolgten, zeigen im EEG nur Ermüdungsstadien, während sie in den Verlaufskontrollen nach Placebo besser entspannten und eine Person sogar leichte Schlafstadien erreichte. Dieses Verhalten dürfte durch das lange, unbequeme Liegen beim Versuch mit SEK. COMP. bedingt sein, wobei der zunehmende Druck der Nackenrolle Nackensteifheit verursachte und als Folge davon schon vor der EEG-Ableitung Kopfschmerzen bei beiden Personen auslösten. Daraus ist zu folgern, dass der schlafmachende Effekt von SEK. COMP. durch Schmerz durchbrochen werden kann, was GERLACH (19) bei anderen Harnstoffderivaten ebenfalls beobachtete.

3. In der Atmungskurve zeigen sich Unterschiede, die zu der Vermutung Anlass geben, dass die rasche Induktion des Schlafes durch SEK. COMP. schneller als bei Eintritt des spontanen Schlafes zu einem Absinken der Atemfrequenz führt. Im weiteren Verlauf jedoch, etwa nach der 13. Ableiteminute, steigt die Atemfrequenz nach SEK. COMP. mit periodischen Schwankungen wieder an, wogegen sie im Spontanschlaf weiter absinkt. Das führt zu der Vermutung, dass der rasche Schlafeintritt

ein rascheres initiales Absinken der Atemfrequenz und damit Retention von CO_2 und Hyperkapnie bewirkt, wodurch Gegenregulationen ausgelöst werden, die ein weiteres Absinken von Atemfrequenz und möglicherweise auch Minutenvolumen verhindern. Die Pulsfrequenz liegt nach SEK. COMP. allgemein etwas höher als bei den Spontanschlafkurven. Der Verlauf der Pulsfrequenzkurve zeigt jedoch keine der Atmung entsprechenden Kennzeichen.

Diese Resultate widersprechen der Annahme einer allgemeinen atemdepressorischen Wirkung der Bromureide (13). Vielmehr müssen Besonderheiten des Wirkungsablaufes mit einsetzenden Gegenregulationen bei gesunden Versuchspersonen berücksichtigt werden. Ob dieser Effekt der Diphenhydramin-Komponente zuzusprechen ist, bleibt offen.

4. Bei den Augenbewegungen zeigen die raschen und langsamen Anteile in gewissen Stadien annähernd reziprokes Verhalten. Eine Korrelation der Augenbewegungen mit Traumstadien war nicht möglich, da nur eine Person von einem traumhaften Erlebnis berichtete. REM-Perioden, die von ASERINSKY und KLEITMAN (2, 3) als Begleitphänomen von Träumen postuliert und durch Untersuchungen von DEMENT (7) und DEMENT und KLEITMAN (9) bestätigt wurden, konnten nicht beobachtet werden. Dem ist aber hinzuzufügen, dass es sich bei vorgenannten Autoren um Beobachtungen bei Nachtschläfern handelt.

Unsere Ergebnisse zeigten demgegenüber eine Analogie mit Untersuchungen von MARON, RECHTSCHAFFEN und WOLPERT (31), die ebenfalls Tagschlafversuche durchführten und nur bei einer von 28 Personen, die schliefen, REM-Perioden registrierten. Weiterhin stellten sie fest, dass

a) das kürzeste Intervall zwischen Schlafbeginn und dem Auftreten von REM-Perioden 53 Minuten betrug (im Falle eines Nachmittagsschläfers)
b) die Häufigkeit der REM-Perioden einem Tageszyklus zu unterliegen scheinen, da sie bei Nachmittagsschläfern doppelt so häufig auftraten als bei Abendschläfern, und
c) das Auftreten von Traumerlebnissen während des Tagschlafes auf andere Weise erklärt werden müsse.

Das führt zu dem Ergebnis, dass die Autoren, die REM-Stadien beschreiben, sich auf das Auswerten von langen Serien und Strecken von Augenbewegungen, die erst nach einem längeren Schlafzyklus einsetzen, beschränken, und die isoliert oder in kürzeren Gruppen auftretenden vernachlässigen.

Der Verlauf der Augenbewegungen führt zu der Vermutung, dass es sich dabei um eine allgemeine Änderung in der Tätigkeit von Augenbe-

wegungen koordinierender Zentren im Hirnstamm und nicht um Begleitphänomene von traumhaften Erlebnissen handle. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Augenbewegungen getrennt beurteilt wurden; es wurde nicht von vornherein eine Beziehung zu Träumen postuliert. Unvoreingenommen wurden alle Augenbewegungen im Wach- und Schlafzustand gezählt und nicht nur jene, die mit flacher, rascher EEG-Aktivität und Träumen gekoppelt sind.

5. Die Massenbewegungen zeigen nach SEK. COMP. und Placebo Unterschiede, die aber ausschliesslich mit der unterschiedlichen Schlaftiefe im Zusammenhang zu stehen scheinen.

6. Das Absinken des Blutdruckes sowohl nach Einnahme von Placebo wie SEK. COMP. scheint der allgemein besseren Entspannungssituation zu entsprechen, da sich darüber hinaus keine Unterschiede im Verlauf zeigten. Es kann festgestellt werden, dass SEK. COMP. zu keinem unerwünschten Absinken des Blutdruckes führt. Die allgemein etwas höheren Werte nach SEK. COMP. unterscheiden sich von denen nach Placebo nicht signifikant.

7. Die Kontrolle der occipitalen Reizantworten bei FLA zeigt bei den Fällen, die untersucht werden konnten, in den Schlafstadien nach SEK. COMP. eine Abnahme der Hauptwellenamplitude um 35 % in der 45. Minute. Der Fehler der kleinen Zahl erlaubt keine Schlussfolgerungen. Dabei ist die Übereinstimmung mit dem Verlauf nach anderen sedierenden Mitteln jedoch bemerkenswert (26, 35). Im Gegensatz dazu weisen Untersuchungen mit INSIDON, das einen aktivierenden Effekt besitzt, eine Zunahme der occipitalen Reizantworten auf (16).

   Bei einer grösseren Anzahl von Verlaufskontrollen nach Placebo ist kein derartiges Absinken feststellbar. Allerdings weist eine Versuchsperson auch nach SEK. COMP. keine Änderung auf (sie erreicht nur Einschlafstadien). Das liegt jedoch noch im Bereich der zu erwartenden statistischen Verteilung, da allgemein angenommen werden muss, dass nach der Einnahme von Schlafmitteln nach den Ergebnissen von FINCKH und KUGLER (17) bei etwa 20 bis 40 % der Untersuchten kein befriedigender Effekt nachweisbar ist.

   Es scheint somit die frühere Beobachtung bestätigt zu werden, dass Ermüdung eine Abnahme der sekundären Anteile der Reizantworten bewirkt (23, 25).

8. An den Rheoencephalogrammen konnten nur geringe Unterschiede ge-

sehen werden. Es kann das mit unserer derzeit noch unvollkommenen Ableitungstechnik zusammenhängen. Die Eichwiderstände des linken und rechten Elektrodenpaares wurden nicht genügend konstant gehalten (Werte zwischen 10 und 20 Ω), so dass keine exakten Vergleiche möglich sind. Ausserdem waren die Ableitungen von unterschiedlicher Dauer, was die Beurteilung erschwerte. Zudem erfolgte die Aufzeichnung auf zwei verschiedenen Geräten, so dass geringe Unterschiede der Eingangs- oder Ausgangsimpedanzen, bzw. der Zeitkonstanten, bedingt durch die Koppelung der Geräte aneinander einen exakten Vergleich unmöglich machten. Somit kann kein Aufschluss über Änderungen der rheoencephalographischen Kurvenverläufe gegeben werden, wohl aber Hinweise auf die Methodik. Es müssen bei Vergleichsuntersuchungen

a) die Eichwiderstände unbedingt gleichgehalten werden, was technisch möglich ist, ferner
b) mit den gleichen Geräten registriert werden,
c) die Kurven von annähernd gleicher zeitlicher Dauer sein,
d) die Registriergeschwindigkeit konstant sein.

9. Die Vergleiche des Wirkungsunterschiedes von SEK. COMP. und den SEKUNDAL (-Tabletten, -Zäpfchen, -Säfte) zeigen geringe Unterschiede. Der Effekt von SEK. COMP. scheint etwas stärker zu sein, länger anzuhalten und rascher einzusetzen (steilerer Anstieg der Mittelwertskurven). Bei diesem Unterschied ist jedoch zu bedenken, dass auch die Verlaufskurve nach Placebo gewisse Unterschiede aufweist, nämlich eine allgemein stärkere Schlafneigung und einen ruhigeren Verlauf als bei den früheren Vergleichen. Das kann mit der verbesserten Ableitungstechnik, günstigeren Umweltbedingungen und einer zunehmenden Gewöhnung der Versuchspersonen zusammenhängen (6 der 13 Versuchspersonen, die zuletzt untersucht wurden, waren auch bei der ersten Untersuchungsserie kontrolliert worden). Offenbar fiel beim Verbessern der Ableitetechnik der zunehmende Druck der Kopfhaube oder der störenden Nackenrolle durch bequemere Lagerung fort, da sich bei den früheren Versuchen in den Mittelwertskurven bereits nach etwa 20 Ableiteminuten eine absinkende Tendenz einstellte (bei SEK. COMP. -Serie erst nach etwa 30 Minuten).

Bei den Versuchen mit SEK. COMP. kann man annehmen, dass es noch zu einer über die 90. Minute anhaltenden Wirkung gekommen wäre. Doch wurde zu dieser Zeit die Ableitung willkürlich abgebrochen und der Schläfer geweckt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

An 15 gesunden Versuchspersonen wurden die Wirkungen des Kombinationspräparates SEKUNDAL-COMPOSITUM (bestehend aus Bromisoval und Diphenhydramin) im Vergleich mit einem Placebo geprüft. Die Dosis betrug je 2 Tabletten, wobei das Placebo in der gleichen Tablettenform vorlag. Es handelt sich um Tagschlafversuche, die zwischen 17 und 19 Uhr erfolgten. Von der 50. bis 90. Minute nach Tabletteneinnahme wurden das EEG, EKG, Okulo- und Mechanogramm und die Atmung registriert. Weiterhin wurden die occipitalen Reizantworten bei FLA und Rheoencephalogramme aufgezeichnet.

1. Der schlafmachende Effekt von SEK. COMP. konnte durch vergleichende Untersuchungen an den gleichen Versuchspersonen mit Placebo eindeutig bestätigt werden. Im Vergleich mit anderen Harnstoffderivaten scheint SEK. COMP. die grössere sedierende Wirkung zu besitzen.

2. Mit dem Einsetzen von spontaner Ermüdung nehmen die raschen Augenbewegungen (RAB) ab, die langsamen (LAB) jedoch zu. Dabei werden aber die Einschlaf- und leichten Schlafstadien zumeist nicht überschritten. Wenn es nach SEK. COMP. zum Übergang in mittlere oder tiefe Schlafstadien kommt, nehmen auch die LAB ab und steigen erst kurz vor dem Erwachen wieder an. Eine Beziehung zwischen den RAB und Traumerlebnissen konnte nicht festgestellt werden.

3. Die stärkere Abnahme der Massenbewegungen bei SEK. COMP. gegenüber Placebo bestätigt dessen sedierende Wirkung.

4. Das EKG änderte sich qualitativ nicht. Pulsfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck liegen bei SEK. COMP. allgemein etwas höher als bei Placebo. Die Atemfrequenz fällt jedoch beim medikamentös induzierten Schlaf rascher ab.

5. Man kann annehmen, dass SEK. COMP. Schlafstadien induziert, die sich formal im EEG vom Spontanschlaf nicht unterscheiden, dass es keine wesentlichen Nebenwirkungen entfaltet und zu keinem unerwünschten Absinken des Blutdruckes führt.

Übereinstimmend zeigen auch die Verlaufskontrollen der occipitalen Reizantworten eine Amplitudenabnahme. In den Rheoencephalogrammen ist kein Unterschied im Verlauf feststellbar.

VII. LITERATUR

1. AMBRUS, J.L., AMBRUS, C.M., LEONARD, C.A., MOSER, C.E. und HARRISON, J.W.E.
Synergism between Histamine, Antihistamines and Hypnotic Drugs.
J. Am. Pharm. Ass. 41 (1952), 606-608

2. ASERINSKY, E. und KLEITMAN, N.
Regularly occurring Periods of Motility and concomitant Phenomena, during Sleep.
Science 118 (1953), 273

3. ASERINSKY, E. und KLEITMAN, N.
Two Types of ocular Motility occurring in Sleep.
J. appl. Physiol. 8 (1955) 1-10

4. BIBERFELD, J.
Zur Kenntnis der Gewöhnung. - Über experimentelle Gewöhnung an Schlafmittel -
Biochem. Zschr. 92 (1918), 198-210

5. BUTLER, Th.C.
The Metabolic Fate of Carbromal
J. Pharm. Exp. Therap. 143 (1964), 23-29

6. CIGANEK, L.
zitiert in "The average cortical response to photic stimulation"
Dissertation der Universität Amsterdam, März 1967

7. DEMENT, W.C.
Dream Recall and Eye Movements during Sleep in Schizophrenics and Normals.
J. nerv. ment. Dis. 122 (1955), 263-269

8. DEMENT, W.C. und KLEITMAN, N.
Cyclic Variations in EEG during Sleep and their Relation to Eye Movements, Body Motility and Dreaming.
EEG-clin. Neurophysiol. 9 (1957), 673-689

9. DEMENT, W.C. und KLEITMAN, N.
The Relation of Eye Movements During Sleep To Dream Activity: An objectiv Method for the Study of Dreaming.
J. exp. Psychology 53 (1957), 339-346

10. DEMENT, W.C. und WOLPERT, E.A.
The Relation of Eye Movements, Body Motility and external Stimuli to Dream Content.
J.exp.Psychol.55 (1958), 543

11. EBERHARDT, H., FREUNDT, K.J. und LANGBEIN, J.W.
Der dünnschichtchromatographische Nachweis von Schlafmitteln als Reinsubstanzen und nach Körperpassage.
Arzneimittel-Frschg.12 (1962), 1087

12. EECKHOUT, A. v.d.
Studien über die hypnotische Wirkung in der Valeriansäuregruppe.
Arch.exp.Path.Pharmakol.57 (1907), 338-357

13. EHRISMAN, O.
Über den Eintritt von Schlafmitteln der Barbitursäure- und Harnstoffreihe in das ZNS.
Arch.exp.Path.Pharmakol.136 (1928), 113-119

14. ENGELMEIER, M.P.
Schlafstörungen und ihre Behandlung.
Dtsch.med.Wschr.90 (1965), 1182

15. ERCOLI, N., SCHACHTER, R.J., HUEPER, W.C. und LEWIS, M.N.
The Toxicologic and Antihistaminic Properties of N, N'-Dimethyl-N'-phenyl-N'-(2-Thienylmethyl)-ethylenediamine hydrochloride (DIATRIN)
J.Pharma.exp.Therap.93 (1948), 210

16. FAHLBUSCH, R.
Die Reizantwort des Occipitalhirns nach INSIDON
Diss.der Med.Fakultät in München 1966

17. FINCKH, R. und KUGLER, J.
Eignung verschiedener Mittel für das Schlaf-EEG.
Arzneimittel-Frschg. (Drug Res.) 14 (1964), 969-972

18. GENSLER, F.
Über die Verteilung des Neuronals, Bromurals und Adalins im Organismus.
Arch.exp.Path.Pharmakol.79 (1916), 42-54

19. GERLACH, E.
Schlaf, Schlafstörungen und deren Behandlung.
Therapiewoche 17 : 27 (1967), 917

20. GLAZKO, A. J. und DILL, W. A.
Biochemical Studies on Diphenhydramine-Distribution in Tissues and Urinary Excretion -
J. Biol. Chem. 179 (1949), 403-408

21. GLAZKO, A. J. und DILL, W. A.
Bioch. Studies on Diphenhydramine-Degradation of DENADRYL by Tissue Enzymes-
J. Biol. Chem. 179 (1949), 417-421

22. GLAZKO, A. J. McGINTY, D. A., DILL, W. A., WILSON, M. L. und WARD, C. S.
Bioch. Studies on DPHN-Application of Radioactive Carbon to Metabolic Studies of BENADRYL -
J. Biol. Chem. 179 (1949), 409-416

23. JONKMAN, E. J.
The Average Cortical Response to Photic Stimulation.
Diss. der Universität Amsterdam, März 1967

24. KLÖCKING, H. P.
Zur Papierchromatographie barbituratfreier Sedativa.
Pharmazie 16 (1961), 604-611

25. KOOI, K. A. und BAGCHI, B. K.
zitiert bei 23.

26. KRAMANN, A.
Die Reizantwort des Occipitalhirns nach Propanidid und Methohexital.
Diss. der Med. Fakultät München, 1967

27. KUGLER, J. Elektroencephalographie in Klinik und Praxis.
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2. Auflage 1966

28. KÜNSTNER, K.
Klinische Erfahrungen mit den Schlaftabletten SEKUNDAL in der geriatrischen Klinik.
Dtsch. Med. Journ. 17 (1966), 377-378

29. KWAN, I. zitiert in "Erfahrungen mit dem Schlafmittel SEKUNDAL im klinischen Routinebetrieb" von RATZENBÖCK, F.
Der Landarzt 27 (1967), 1316-1318

30. LOOMIS, A.L.
zitiert bei 27.

31. MARON, L., RECHTSCHAFFEN, A. und WOLPERT, E.A.
Sleep Cycle during Napping.
Arch. gen. Psychiat. 11 (1964), 503-508

32. McGAVACK, Th.H., DREKTER, I.J., SCHUTZER, S. und HEISLER, A.
Levels for PYRIBENZAMINE and BENADRYL in Blood and Urine following a single orally administered Dose.
Journal of Allergy 19 (1948), 251-255

33. RATZENBÖCK, F.
Erfahrungen mit dem Schlafmittel SEKUNDAL im klinischen Routinebetrieb.
Der Landarzt 27 (1967), 1316-1318

34. RECHTSCHAFFEN, A., WOLPERT, E.A., DEMENT, W.C., MITCHELL, S.A. und FISHER, C.
Nocturnal Sleep of Narcoleptics.
Elektroenceph. Clin. Neurophysiol. 15 (1963), 599

35. RICHTER, B.
Reizantworten nach MOGADAN.
Diss. der Med. Fakultät München, 1966

36. SACHS, B.A.
The Toxicity of BENADRYL: Report of a Case and Review of the Literature.
Ann. Intern. Med. 135 (1948), 135-144

37. SCHMIDT, G.
Vorkommen und Ausscheidung von α-Äthyl-α-Oxybutersäure nach Adalinaufnahme.
Arch. exp. Path. Pharmakol. 226 (1956), 67-74

38. SOLLMAN, T. und HATCHER, R.A.
A comparative Study of the Dosage and Effects of Chloral Hydrate, Isopral and Bromural on Cats.
J. Am. Med. Association 51 (1908), 487-492

39. STREITBERGER, A.
Der schlafmachende Effekt von Harnstoffderivaten.
Diss. der Med. Fakultät München, 1966

40. UEHLEKE, H.
Stoffwechsel und Wirkung von Arzneimitteln.
Forsch. und Praxis 50 (1965), 2771-2784

41. VANZULLI, A., BOGACZ, J., HANDLER, P. und GARCIA, A.E.
zitiert bei 23.

42. WAY, E.L., OVERMAN, J.R. und HOWIE, D.L.
Studies on the Urinary Excretion of ß-dimethylamino-ethylbenzhydryletherhydrochloride (BENADRYL).
Federation Proc. 6 (1947), 382

43. WINTER, Ch.A.
The potentiating Effect of Antihistaminic Drugs upon the Sedative Action of Barbiturates.
J. Pharmacol. exp. Ther. 94 (1948), 7-11

44. WURMBACH, H.
Zur Frage der teratogenen Wirkung von Schlafmitteln.
Dtsch. Ärzteblatt 48 (1965), 2655-2662

Herrn Priv.-Doz. Dr. J. Kugler danke ich für die Auswertung der elektroencephalographischen Befunde, für die Ratschläge und anregenden Diskussionen. Für die Hilfe in technischen Angelegenheiten sei Herrn L. Spiegel gedankt. An die Hilfsbereitschaft der Angestellten der EEG-Abteilung und die angenehme Arbeitsatmosphäre erinnere ich mich gerne.

LEBENSLAUF

Ich, Wilhelm Heinzler-Rödl, wurde als Sohn des Zahnarztes Franz Rödl und seiner Frau Maria, geb. Mohrenberg, am 26.10.1940 in Seestadtl geboren.

1966 adoptierte mich mein Stiefvater; seitdem führe ich den Namen Heinzler-Rödl.

Nach 6 Jahren Volksschule in Lamerdingen besuchte ich 9 Jahre die Oberrealschule in Mindelheim und legte dort 1962 das Abitur ab. Im Wintersemester 1962/63 begann ich das Medizinstudium an der Universität in München, bestand dort 1963 das Vorphysikum, 1965 das Physikum und am 8.8.1968 das Staatsexamen.